

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Medicina y Cirugía bucofacial



**VALORACIÓN DE LAS LESIONES EN PLACA EN LA
ENFERMEDAD LIQUENOIDE ORAL.**

TRABAJO FIN DE MASTER

Esperanza Gross Trujillo

Tutora: Dra. Rocío Cerero Lapiedra

Madrid 2016

ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN

1.1.- Enfermedad liquenoide oral.

1.2.- Leucoplasia verrugosa proliferativa.

1.3.- Enfermedad liquenoide oral y leucoplasia verrugosa proliferativa.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 Diseño:

3.2.Población y muestra:

3.2.1 Criterios de selección de pacientes.

3.2.2 Grupos de estudio.

3.3 Método:

3.3.1 Recogida de datos.

3.3.2 Análisis de datos y estadística.

4. RESULTADOS

4.1 Descripción de la muestra.

4.2 Análisis descriptivo y comparativo entre grupo 1 y 2.

4.3 Análisis descriptivo y comparativo del grupo 2.

5. DISCUSIÓN

6. CONCLUSIONES

❖ Planteamiento para futuras investigaciones.

7. BIBLIOGRAFÍA

8. ANEXO 1

1. INTRODUCCIÓN.

La enfermedad liquenoide oral y la leucoplasia se consideran los trastornos potencialmente malignos más frecuentes de la cavidad oral. La primera se caracteriza por ser una patología mucocutánea crónica de naturaleza autoinmune que transcurre con periodos de exacerbación y remisión. Se puede manifestar como lesiones blancas papulares o en placa que pueden estar acompañadas o no de lesiones atróficas, erosivas o ampollosas. La leucoplasia se ha definido como una lesión predominantemente blanca que no puede caracterizarse o catalogarse como ninguna otra lesión definida. En algunos pacientes con enfermedad liquenoide oral, las lesiones en placa, sobre todo en encía, pueden parecerse a la leucoplasia ⁽¹⁾. En 1985 Hansen y cols ⁽²⁾ introducen un nuevo subtipo de leucoplasia, con el nombre de “leucoplasia verrugosa proliferativa” (LVP). La LVP se considera una forma agresiva de leucoplasia con una gran tendencia a la recidiva y malignización.

1.1 Enfermedad Liquenoide Oral (ELO).

El liquen plano oral es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a piel y mucosas, pudiendo existir lesiones únicamente en piel sin afectación de la mucosa oral o viceversa. Sin embargo, se estima que el 40% de los pacientes presentan lesiones en ambas localizaciones ⁽³⁾. Esta enfermedad fue descrita por primera vez en un contexto médico por el dermatólogo William James Erasmus Wilson en 1869 ⁽⁴⁾, haciendo referencia principalmente a las lesiones en piel; posteriormente Thibierge en 1885 presentó el primer informe clínico de liquen plano oral ⁽⁵⁾. En 1895 L-F. Wickham describió las lesiones de esta enfermedad como “estrías y puntos blancos” ⁽⁶⁾, esta caracterización recibe posteriormente el nombre de “Estrías de Wickham”, las cuales siguen siendo a día de hoy un pilar fundamental en el diagnóstico de esta patología.

La etiología exacta del liquen plano oral permanece desconocida, aunque la evidencia disponible apunta a que se trata de un proceso autoinmune en el que determinados antígenos desencadenan la alteración de los queratinocitos de la capa basal, haciéndolos susceptibles a la respuesta inmune ^(7,8). El mecanismo que se produce es la

activación de los linfocitos T CD8 y T CD4, que se asocian a al complejo mayor de histocompatibilidad de los queratinocitos, produciendo la secreción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 2 (IL-2), interleucina 12 (IL-12) e interferón gamma (IFN- γ). Como resultado de esta interacción se produce apoptosis de los queratinocitos, degeneración de la capa basal, así como desarrollo del proceso inflamatorio. Los antígenos desencadenantes de la respuesta inflamatoria siguen sin conocerse, aunque se han propuesto tanto antígenos extrínsecos, principalmente virus, como antígenos intrínsecos o autoantígenos ⁽⁸⁾. Por ello, se ha relacionado el liquen plano oral con diversos factores que podrían actuar como agentes causales o precipitantes del proceso, tales como; factores genéticos, psicológicos, infecciosos, farmacológicos, materiales dentales, alergias, traumatismos...etc ⁽⁹⁾.

En relación al comportamiento clínico, el liquen plano puede afectar tanto a la piel como a las diferentes mucosas del organismo. Sin embargo, mientras que las lesiones en piel en la mayoría de los casos son autolimitadas y producen escozor, las lesiones en mucosa oral tienen un carácter crónico y raramente remiten espontáneamente, se consideran dentro de los trastornos potencialmente malignos y suelen ser difíciles de tratar, siendo una fuente de morbilidad ⁽¹⁰⁾. Las lesiones típicas en piel se pueden describir como pápulas o placas violáceas, poligonales, planas y pruriginosas que se encuentran mayoritariamente en zonas de flexión de piernas y brazos, especialmente en muñecas. El lecho ungueal también se puede ver afectado, presentando estrías, adelgazamiento e hiperqueratosis subungueal. Por otro lado, la afectación del cuero cabelludo, si no se trata, puede dar lugar a la aparición de cicatrices con pérdida permanente del cabello ⁽¹¹⁾. También se han descrito casos de afectación ocular, urinaria, nasal, laríngea, óptica, genital, gástrica y de la mucosa anal ⁽¹²⁾.

Por lo que se refiere al liquen plano oral se han descrito diversas formas clínicas: reticular, papular, en placa, atrófico, ulcerativo o erosivo y ampolloso ⁽¹³⁾. No obstante, se suele hacer referencia a dos tipos de liquen; con lesiones predominantemente blancas o de tipo reticular y con lesiones predominantemente rojas o de tipo atrófico-erosivo ⁽¹⁰⁾. La forma reticular es el tipo más común de LPO, se caracteriza por

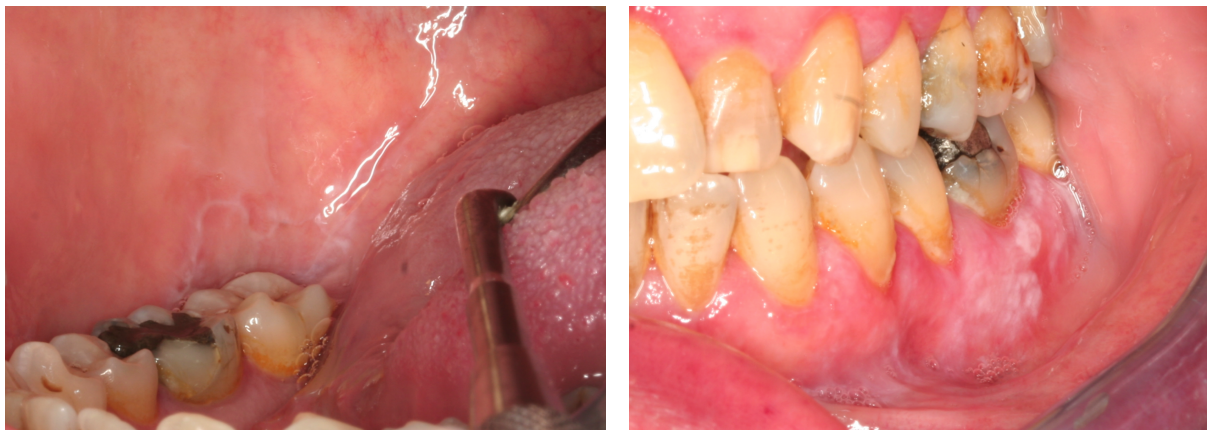
presentar pápulas lineales blancas formando un entramado reticular (estrías de Wickham) y rodeadas de un halo eritematoso. Es la forma típica y la clave del diagnóstico. Se localizan preferentemente de manera bilateral en la parte posterior de la mucosa yugal, también se pueden encontrar en fondo de vestíbulo, encía, lengua, labios y paladar ⁽¹¹⁾.

Por otro lado, aunque la forma atrófica-erosiva se considera menos frecuente que la reticular, resulta más relevante para los pacientes debido a que presentan más síntomas, pudiendo existir desde una molestia leve a episodios de dolor intenso. Clínicamente se manifiesta como áreas eritematosas y atróficas poco definidas, en algunos casos con ulceraciones irregulares y rodeadas por estrías blanquecinas ^(11, 14). En el 48% de los casos la forma atrófico-erosiva afecta al tejido gingival, lo que produce un patrón clínico que se denomina gingivitis descamativa ⁽¹⁴⁾. La gingivitis descamativa es un signo inespecífico que puede aparecer en otras enfermedades mucocutáneas como el penfigoide mucoso o el pénfigo vulgar ⁽¹⁵⁾. Como se ha visto, las lesiones atróficas, erosivas y ulcerativas son las que presentan mayor sintomatología. Por tanto, el tratamiento de los pacientes con liquen plano oral está indicado principalmente en este tipo de lesiones. Aunque se han utilizado diversos tratamientos, los más usados son los agentes inmunosupresores e inmunomoduladores, tanto locales como sistémicos. Los fármacos utilizados con mayor frecuencia para el control de estas lesiones son los corticoides tópicos de mediana potencia, como el acetónido de fluocinolona y de triamcinolona en distintas concentraciones (0,1-0,5 %), o bien, en los casos más graves y recidivantes, los de alta potencia, como el propionato de clobetasol desde el 0,025 al 0,1 % ^(16, 17).

Además de las lesiones reticulares, dentro de la forma blanca del liquen encontramos lesiones en placa, aunque existen pocos estudios que describan específicamente este tipo de lesión. Entre las series de casos que hacen referencia a la prevalencia de liquen en placa, se observan porcentajes muy variables, desde el 5,7% en la serie de Croacia ⁽¹⁸⁾ al 30% en la de República Checa ⁽¹⁹⁾ o Reino Unido ⁽²⁰⁾. El liquen en placa se caracteriza por la aparición de parches blancos, que pueden ser desde lesiones tenues, regulares y poco elevadas o constituir placas blancas irregulares sobre elevadas y

multifocales. Dentro de los numerosos estudios que se han realizado sobre liquen plano oral, pocos hacen referencia a las características específicas de las lesiones en placa. Por ello, se hace difícil conocer las localizaciones más frecuentes para esta lesión, aunque se ha señalado el dorso de la lengua y la mucosa yugal como los sitios más preferentes ⁽²¹⁾. Se puede encontrar una mayor frecuencia de este tipo clínico en pacientes fumadores, así como un peor pronóstico comparado con otras formas clínicas ⁽²²⁾, pues solo un 7% experimentan remisión ⁽²³⁾. A su vez estas lesiones son muy similares a la leucoplasia y por lo tanto el diagnóstico diferencial puede ser complicado ^(1, 21, 24).

Figura 1: *Paciente con ELO y lesiones papulares típicas en el lado derecho y en placa en lado izquierdo.*



Epidemiológicamente, el liquen plano es una de las enfermedades dermatológicas más frecuentes en la cavidad oral ⁽²⁵⁾ afectando predominantemente a mujeres ^(26, 27). Se estima que la edad media de aparición de este trastorno está entre los 45 y 65 años siendo menos frecuente en niños y adolescentes ⁽²⁶⁾.

A pesar de los numerosos estudios que se han llevado a cabo para determinar la prevalencia exacta de esta enfermedad en la población general, no existen resultados concluyentes al respecto ⁽²⁸⁾. Esto puede deberse principalmente a la inexistencia de unos criterios diagnósticos estrictos al respecto. En España se puede encontrar una prevalencia entre el 0,2-2,2% ⁽²⁵⁾ en otras zonas, los estudios apuntan a una

prevalencia del 1,27% ⁽²⁸⁾.

Para el diagnóstico de esta enfermedad, es necesario tener en cuenta tanto los aspectos clínicos como los aspectos histopatológicos, ya que van a contribuir a confirmar el dictamen clínico así como a excluir la existencia de displasia epitelial o de otro proceso similar, incluido el cáncer ⁽⁹⁾. Por ello la OMS propuso una serie de criterios diagnósticos en 1978 (*Esquema 1*) ⁽²⁹⁾.

Esquema 1: Criterios diagnósticos de liquen plano propuesto por la OMS 1978

CRITERIOS CLÍNICOS	CRITERIOS HISTOPATOLÓGICOS
Pápulas blancas de forma reticular, anular, o en placa irradiadas por líneas blanco-grisáceas.	Hiperqueratosis con orto o paraqueratosis.
Patrón reticular.	Cuerpos de Civatte en la membrana basal, epitelio y tejido conectivo superficial
Lesiones atróficas, con o sin erosión, pudiendo también existir ampollas.	Infiltrado inflamatorio en banda de linfocitos en la parte más superficial del tejido conectivo.
	Degeneración de la capa basal.

Sin embargo, estos criterios fueron modificados posteriormente por Van der Meij y cols, ya que consideraban que no existía una correlación clínico-histopatológica en el diagnóstico del liquen plano oral ⁽³⁰⁾. De este modo establecieron los siguientes criterios:

Criterios clínicos:

- Presencia de lesiones bilaterales y más o menos simétricas.
- Presencia de lesiones blanco-grisáceas arboriformes siguiendo un patrón reticular.
- Las lesiones atróficas, ampollosas, en placa y erosivas se aceptan como subtipos de LPO solo cuando exista presencia de lesiones reticulares en cualquier localización de la mucosa.

En otras lesiones que se puedan parecer al liquen plano oral pero que no completen todos los criterios expuestos, se deberá usar el término “Clínicamente compatible con liquen”.

Criterios histopatológicos:

- Presencia de infiltrado inflamatorio linfocitario dispuesto en banda en la parte superficial del tejido conectivo.
- Degeneración hidrópica de la capa basal.
- Ausencia de displasia.

Cuando las características histopatológicas sean menos claras se deberá utilizar el término “Histopatológicamente compatible con liquen”

De este manera, se diagnosticará liquen plano oral cuando se cumplan la totalidad de los criterios y se diagnosticará lesión liquenoide oral cuando:

- La lesión sea clínicamente típica de liquen plano oral pero compatible con liquen plano oral histopatológicamente.
- La lesión sea histopatológicamente típica de liquen plano oral pero compatible clínicamente con liquen plano oral.
- La lesión sea compatible clínica e histopatológicamente con liquen plano oral.

Como se puede observar, los criterios propuestos por Van der Meij y cols en 2003⁽³⁰⁾ van encaminados a diferenciar entre lesión liquenoide oral y liquen plano oral, sin embargo discernir entre estas dos entidades resulta complicado debido a la similitud de sus características clínicas e histopatológicas.

La razón principal por la cual es importante poder distinguir entre ambas entidades radica en los diferentes potenciales de malignización sugeridos por diversos autores en los últimos años⁽³⁰⁾⁽³¹⁾. Aguirre y cols en 2008⁽³¹⁾ propusieron una nueva clasificación para todas aquellas lesiones caracterizadas por pápulas blancas reticulares, agrupándolas bajo el término enfermedad liquenoide oral (ELO) que engloba una serie de trastornos similares clínica e histopatológicamente pero distintos en etiología y en riesgo de transformación maligna.

El liquen plano mucocutáneo, es aquel en el que existen pápulas blancas reticulares bilateral y simétricas en la mucosa oral, pápulas pruriginosas en piel y pápulas blancas en otra mucosa. Otra entidad sería el liquen plano mucoso, el cual se caracteriza por la presencia de múltiples pápulas blancas reticulares simétricas y bilaterales en mucosa oral y además pápulas blancas en otra mucosa. El liquen plano oral sería aquel en que la presencia de múltiples pápulas blancas reticulares simétricas y bilaterales sólo se encuentren en mucosa oral. Y por último se encuentran la reacción oral liquenoide (ROLL) donde existe la presencia de pápulas blancas asimétricas o unilaterales con una causa identificada y la lesión liquenoide oral idiopática (LLOI) que presenta la misma clínica pero sin causa identificada⁽³¹⁾.

Basándonos en esta clasificación, a partir de ahora utilizaremos el término de ELO. Ya que debido a la dificultad para diferenciar entre las distintas entidades de la ELO, la mayoría de los autores hablan de liquen plano oral de manera general. Del mismo modo, en este trabajo nos vamos a referir a todos los procesos incluidos bajo el término de ELO, sin hacer distinción entre las lesiones o reacciones liquenoides y el liquen plano oral.

La ELO es considerada un trastorno potencialmente maligno, sin embargo existe una amplia discusión al respecto. El potencial de malignización de esta enfermedad es dispar en las diferentes series publicadas estudios realizados, variando desde el 0 al 12'5%⁽²⁵⁾.

Algunos autores no encuentran relación entre la forma clínica y el potencial de malignización⁽³²⁾, mientras que otros apuntan hacia un mayor riesgo en las formas erosivas⁽³³⁾. Esta controversia acerca de la malignización del liquen plano, se debe principalmente a las discrepancias en el diagnóstico, al corto periodo de seguimiento de los estudios prospectivos y a la posible confusión de las lesiones de liquen con otras lesiones queratósicas⁽²⁵⁾. En este sentido, varios autores han manifestado la similitud y la dificultad para diferenciar las lesiones en placa de liquen plano oral con otro trastorno potencialmente maligno como es la leucoplasia oral⁽¹⁰⁾ considerándose que ambas entidades coexisten en algunos casos⁽³⁴⁾. En el diagnóstico diferencial de la

ELO, además de la leucoplasia convencional, hay que destacar la leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP), ya que presenta muchos aspectos similares a la ELO, entre otros, el carácter multifocal de las lesiones, pudiendo ser blancas o rojas ⁽²⁾. Además, la LVP requiere especial atención puesto que es un trastorno con un mayor potencial de malignización y un carácter más agresivo que la leucoplasia ⁽³⁵⁾.

1. 2 Leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP):

La leucoplasia verrugosa proliferativa fue descrita por Hansen en 1985 como una enfermedad de origen desconocido y de larga evolución, que se inicia como una placa blanca aislada que tiende a extenderse y hacerse multifocal. Se caracteriza por un crecimiento lento, persistente e irreversible que con el tiempo suele presentar áreas con aspecto exofítico y verrugoso, con una gran tendencia a la malignización ⁽²⁾. Se caracteriza por una alta recurrencia, siendo resistente a todas las formas de tratamiento (cirugía, láser, terapia fotodinámica, etc.) ⁽³⁶⁾.

Epidemiológicamente, la mayoría de los autores coinciden en que la edad media de aparición está entre los 61-65 años ^(35, 36, 37). La gran mayoría de los estudios también coinciden en que la LVP es más frecuente en mujeres, observando algunos una proporción mujeres/hombres de 4 a 1 ^(2, 38), y otros de un 75% frente a un 25% ⁽³⁹⁾.

La etiología de la LVP al igual que en la ELO es desconocida, no se conoce cual es el factor desencadenante que inicia la aparición de esas placas blancas, como tampoco se conoce la causa de su alta tasa de malignización. Se ha relacionado esta enfermedad con diversos factores como el tabaco, hongos, y diferentes virus ⁽⁴⁰⁾. Así como el tabaco es un factor etiológico directamente relacionado con las leucoplasias clásicas, su papel en el caso de las LVP es controvertido ⁽⁴¹⁾. En los primeros estudios llevados a cabo, se encuentra entre un 60-70 % de consumo de tabaco entre los pacientes con LVP ^(2, 42). Sin embargo, en estudios más recientes el porcentaje de fumadores se encuentra alrededor del 20-30% ⁽³⁵⁾ o el de no fumadores en un 65%, no estimándose el tabaco como un factor de riesgo de esta enfermedad ⁽³⁷⁾.

Existe cierto debate sobre la influencia del virus del papiloma humano (VPH) en la transformación maligna de la LVP existiendo numerosos estudios al respecto, aunque sin resultados concluyentes. Así como Palesky y cols ⁽⁴³⁾ en el trabajo realizado en 1995 encuentran VPH en el 89% de los pacientes con LVP, Campisi y cols ⁽⁴⁴⁾ no observan diferencias en la presencia de este virus entre las leucoplasias convencionales y las LVP. Igualmente, Bagán y cols no encuentran presencia de VPH en ninguna de las 10 muestras de LVP analizadas por PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) ⁽³⁵⁾. El virus de Epstein Barr (VEB) por su parte ha sido relacionado con un gran número de neoplasias, demostrándose su papel en el carcinoma nasofaríngeo y en diversos linfomas. Bagán y cols en 2008 ⁽⁴⁵⁾ analizaron la posible implicación de este virus en las lesiones de LVP, encontrándose un 60% de los pacientes con LVP que presentaban VEB frente a un 0% en los pacientes sanos, aun así se necesitan más estudios que proporcione una evidencia más robusta al respecto.

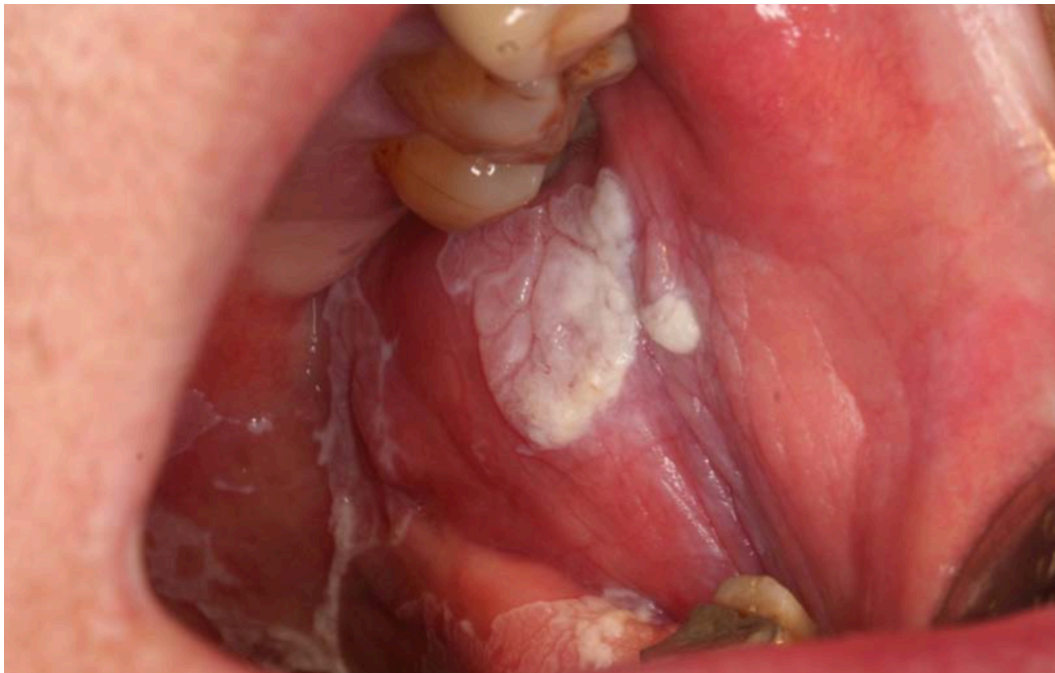
Por otro lado, también se ha estudiado la posible causa genética de esta enfermedad, Kresty y cols ⁽⁴⁶⁾ describieron algunas alteraciones en los genes p16INK4a y p14ARF asociadas a pacientes de LVP. Así mismo Klanrit y cols ⁽⁴⁷⁾ observaron que la aneuploidia ayudaba a predecir la transformación maligna de la LVP.

Recientemente se ha publicado un estudio de Bagán y cols ⁽³⁹⁾, dónde se encuentra un nivel elevado de interleuquina-6 (IL-6) en saliva y suero de pacientes con LVP, y carcinoma oral de células escamosas comparados con el grupo control. Aunque los pacientes con carcinoma son los que experimentan los niveles más altos, los pacientes con LVP tienen valores de IL-6 significativamente superiores a los controles y, estos niveles elevados además van asociados a la extensión del área verrugosa. Aunque la etiología exacta sigue sin conocerse, este hallazgo puede ayudar a monitorizar al paciente tras el tratamiento e intentar determinar su progresión.

La LVP puede manifestarse en diversas localizaciones de la mucosa oral; en el primer estudio presentado por Hansen y col en 1985 ⁽²⁾, la mucosa yugal se observaba como el área donde más frecuentemente aparecían estas placas hiperqueratósicas, seguidas del paladar duro y blando, reborde alveolar, lengua, suelo de la boca, encía y labio. Sin

embargo, a pesar de que la encía se posicionaba como una localización poco frecuente, en los estudios más recientes se observa como es el sitio de mayor frecuencia de aparición de la LVP junto con el reborde alveolar, seguido de la lengua y la mucosa yugal o viceversa ^(35, 36, 39).

Figura 2: *Paciente con leucoplasia verrugosa proliferativa*



La evolución clínica de la LVP se caracteriza por la aparición de una placa blanca hiperqueratósica que va proliferando y extendiéndose a diferentes localizaciones, presentando en algunas ocasiones áreas eritematosas. Además con el tiempo las lesiones van adquiriendo un aspecto exofítico y verrugoso, llegando en muchos casos a producir carcinomas verrugosos o carcinomas de células escamosas ⁽²⁾.

La histología de la LVP presenta una gran variabilidad, pudiendo existir desde una simple hiperqueratosis, a displasias de diferentes grados de severidad hasta un carcinoma verrugoso o de células escamosas ⁽⁴⁸⁾.

La LVP se caracteriza por ser una forma muy agresiva de leucoplasia, debido principalmente a su gran capacidad de recurrencia tras el tratamiento y a su alto

potencial de malignización ⁽⁴⁹⁾. La prevalencia de cáncer entre los pacientes de LVP es muy elevada, encontrándose porcentajes de malignización del 70% ⁽³⁸⁾, 49% ⁽³⁵⁾ o 60%⁽⁵⁰⁾.

Dado el comportamiento agresivo de esta enfermedad resulta fundamental establecer un diagnóstico correcto y temprano de estas lesiones. En lo que a ello se refiere muchos de los casos descritos en la literatura han utilizado la definición que dio Hansen en 1985 para el diagnóstico de LVP. Pese a que algunos autores han tratado de aplicar unos criterios diagnósticos en sus respectivas series de casos, éstos han sido prácticamente aplicaciones de la descripción dada por Hansen en 1985. Considerando estos criterios como insuficientes, ya que solo se basaban en los primeros 30 casos, Cerero y cols en 2010 propusieron unos criterios diagnósticos específicos teniendo en cuenta también los casos publicados posteriormente al estudio de Hansen (*Esquema 2*)⁽⁵¹⁾.

Esquema 2: Criterios diagnósticos propuesto por Cerero y cols 2010 ⁽⁵¹⁾.

	CRITERIOS MAYORES		CRITERIOS MENORES
A	Lesión de leucoplasia con más de dos localizaciones diferentes, con predominio en encías, procesos alveolares o paladar.	a	Lesión de leucoplasia oral que ocupe en total al menos 3 centímetros al sumar todas las áreas afectadas.
B	Existencia de alguna zona verrugosa.	b	Que el paciente sea mujer.
C	Que las lesiones se hayan extendido o se hayan engrosado durante su evolución.	c	Que el/la paciente no fume.
D	Que se haya producido una recidiva en un lugar ya tratado.	d	Tiempo de evolución superior a 5 años.
E	Histopatológicamente, puede existir desde simple hiperqueratosis, hasta zonas de hiperplasia verrugosa, carcinoma verrugoso o bien carcinoma oral de células escamosas, in situ o infiltrante		
	Para el diagnóstico de LVP se debe cumplirse: - Tres criterios mayores (incluyendo obligatoriamente el E). - Dos criterios mayores (incluyendo obligatoriamente el E) + dos criterios menores		

Van der Waal y cols en 2013 ⁽⁵²⁾ realizan una crítica a estos criterios proponiendo una serie de modificaciones. Estos autores no están de acuerdo con el criterio mayor A, ya que no consideran que la mucosa masticatoria sea la principalmente afectada y hacen énfasis en lo dicho por Hansen en 1985 ⁽²⁾, es decir que cualquier lugar de la cavidad oral es susceptible de presentar lesiones. Tampoco están de acuerdo con el criterio mayor E, opinan que la definición histopatológica que se da de LVP puede coincidir con otros procesos y por lo tanto no lo consideran un criterio diagnóstico. Por último consideran que ser mujer o no fumador no deben ser criterios menores de diagnóstico de LVP, ya que Cerero y cols ⁽⁵¹⁾ tras la revisión de los demás trabajos encuentran un 20% de hombres y un rango de fumadores del 23 al 70%. Además de estas consideraciones, sugieren simplificar los criterios establecidos por Cerero y cols ⁽⁵¹⁾ en

2010 no haciendo distinción entre mayores y menores. Van der Waal y cols⁽⁵²⁾ proponen así que para el diagnóstico de LVP se deben cumplir los 4 criterios siguientes:

- Lesión de leucoplasia con existencia de alguna zona verrugosa que afecte a más de 2 localizaciones de la mucosa oral, incluyendo: Dorso lingual (unilateral o bilateral) , borde lingual, mucosa yugal, mucosa alveolar o encía del maxilar superior, mucosa alveolar o encía de la mandíbula, paladar duro y blando, suelo de la boca, labio inferior o superior.
- Lesión de leucoplasia oral que ocupe en total al menos 3 centímetros al sumar todas las áreas afectadas.
- Tiempo de evolución superior a 5 años, durante el cual las lesiones se hayan extendido o engrosado y hayan aparecido 1 o más recidivas en un lugar previamente tratado.
- Disponibilidad de al menos una biopsia para descartar la presencia de carcinoma verrugoso o carcinoma de células escamosas.

Otra de las principales dificultades que presenta el diagnóstico de esta enfermedad es su detección precoz. Esto es debido a que su comienzo es inocuo, y el reconocimiento en un estadio temprano es prácticamente imposible, ya que el proceso comienza como una placa aislada no displásica que es indistinguible de la leucoplasia convencional⁽⁵³⁾. De tal manera, que en la mayoría de los casos el diagnóstico se realiza de manera retrospectiva, observándose la evolución de lesiones ya exofíticas y multifocales y en ocasiones ya malignizadas. Cabe mencionar que en los diversos criterios diagnósticos propuestos se ha considerado la apariencia verrugosa como uno de los pilares fundamentales en el reconocimiento de la LVP, siendo uno de los criterios mayores en los propuestos por Cerero y cols. A este respecto Aguirre y cols en 2011⁽⁵⁴⁾ consideran, que el aspecto verrugoso no debe tenerse en cuenta como un pilar en el diagnóstico, puesto que este suele aparecer cuando las lesiones ya han evolucionado y presentan más probabilidades de haber malignizado, por lo que su consideración como un criterio mayor podría retrasar el diagnóstico. Inciden en la importancia del carácter

proliferativo y la extensión a diferentes localizaciones de la mucosa oral (más de 2) como criterio diagnóstico fundamental para la detección precoz de esta enfermedad. Lo anterior tiene como objetivo prevenir la malignización de las lesiones y realizar un control y tratamiento temprano. Es por esto que proponen renombrar esta enfermedad como Leucoplasia Proliferativa Multifocal.

Entre el diagnóstico diferencial de la LVP se han mencionado otras lesiones blancas verrugosas como la hiperplasia verrugosa, el carcinoma verrugoso de Ackerman y la papilomatosis oral florida, sin embargo sino se tiene en cuenta el carácter verrugoso como se ha propuesto ⁽⁵⁴⁾ se debe hacer también el diagnóstico diferencial con otras lesiones blancas multifocales, como el liquen plano oral.

1.3. Enfermedad liquenoide oral (ELO) y Leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP). Actualidad y controversia.

Las semejanzas entre la ELO sobre todo la forma en placa y la LVP llevan a la necesidad de hacer un buen diagnóstico diferencial de ambas enfermedades, sobre todo por su muy diferente potencial de malignización. Entre estas similitudes se ha destacado el carácter multifocal compartido, además de la predilección por pacientes del sexo femenino no fumadoras, y la predilección por la encía, lengua y mucosa yugal como localización de las lesiones ⁽⁵⁵⁾. A esto se suma los numerosos interrogantes que quedan por resolver sobre estas enfermedades, comenzando por la etiología como base de todos ellos y continuando con el diagnóstico y el tratamiento ^(7, 56).

Además de la similitud entre ambas enfermedades, en los últimos años surgen autores que advierten de la presencia de lesiones de ELO en pacientes con LVP ^(57,58). En vista de estos resultados, García-Chías y cols ⁽⁵⁸⁾ plantean diferentes hipótesis, una de ellas es que la coincidencia de ambas enfermedades sea debido a errores en el diagnóstico. Otra suposición sería que estas patologías coexisten en el mismo paciente o incluso que pudieran formar parte del mismo proceso. Entre los escasos estudios existentes al respecto, García-Pola y cols ⁽¹⁾ observan la evolución a LVP en un 2,7% de pacientes diagnosticados inicialmente de ELO, de los cuales un 70% tenían lesiones en placa en el momento del diagnóstico. Por ello, ya que, la placa blanca es la lesión principal de la

LVP y también una forma clínica de la ELO, sugieren que estas lesiones podrían ser uno de los pilares fundamentales para el diagnóstico precoz de LVP en pacientes con ELO⁽¹⁾.

Figura 3: *Paciente diagnosticado de ELO, con lesiones reticulares y lesión en placa en la mucosa yugal.*



2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

2.1 Justificación:

La dificultad en el diagnóstico diferencial entre la ELO y la LVP, además de la relación entre ambas patologías que se ha sugerido recientemente, hacen necesarios más estudios que ayuden a comprender la naturaleza de estas enfermedades. La relevancia de este problema se fundamenta en poder realizar un correcto manejo clínico de estos pacientes de manera precoz, ya que, los potenciales de malignización que presentan ambas enfermedades son muy diferentes. Uno de los nexos en común entre la ELO y la LVP es la presencia de placas blancas, considerándose como la lesión principal de la LVP y una de las tantas manifestaciones clínicas de la ELO. Basándonos en ello, resulta interesante valorar el comportamiento clínico y evolutivo de este tipo de lesiones en pacientes con ELO como primer paso para futuras investigaciones.

2.2 Objetivos:

- Determinar el porcentaje de pacientes que presentan lesiones en placa dentro de la muestra con ELO estudiada.
- Comparar y analizar características demográficas, clínicas y evolutivas entre los pacientes que presenten lesiones en placa frente a aquellos que no las presenten.
- Analizar el comportamiento clínico y evolutivo de las lesiones en placa.
- Observar si existen diferencias clínicas y demográficas entre los pacientes que presenten placas con comportamientos evolutivos distintos .

3. MATERIAL Y MÉTODO.

3.1 Diseño

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y comparativo que se llevo a cabo en una cohorte de pacientes diagnosticados de liquen plano oral entre enero de 1990 y diciembre de 2015. El trabajo consiste en comparar el comportamiento clínico y evolutivo de diferentes grupos realizados dentro de la muestra, a través del análisis de las historias clínicas de dichos pacientes.

El protocolo del presente estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación clínica del Hospital Clínico San Carlos (*Anexo 1*).

3.2 Población y muestra:

Se llevó a cabo un análisis de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de liquen plano oral desde 1990 hasta 2015. Son pacientes que han acudido al servicio de Medicina Oral del Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid para su diagnóstico y tratamiento. Son remitidos bien desde el servicio de recepción de la propia facultad o bien por otros profesionales. Tras el análisis de todas las historias clínicas se incluyeron a aquellos pacientes que cumpliesen con los criterios de inclusión del estudio.

3.2.1 Criterios de selección de pacientes:

Criterios de inclusión:

- Pacientes que cumplen los criterios clínicos diagnósticos de enfermedad liquenoide oral propuesto por Aguirre y cols en 2008 ⁽³¹⁾.
- Pacientes con historia clínica comprensible y completa.
- Pacientes que presenten un tiempo de seguimiento mínimo de 6 meses.

3.2.2 Grupos de estudio:

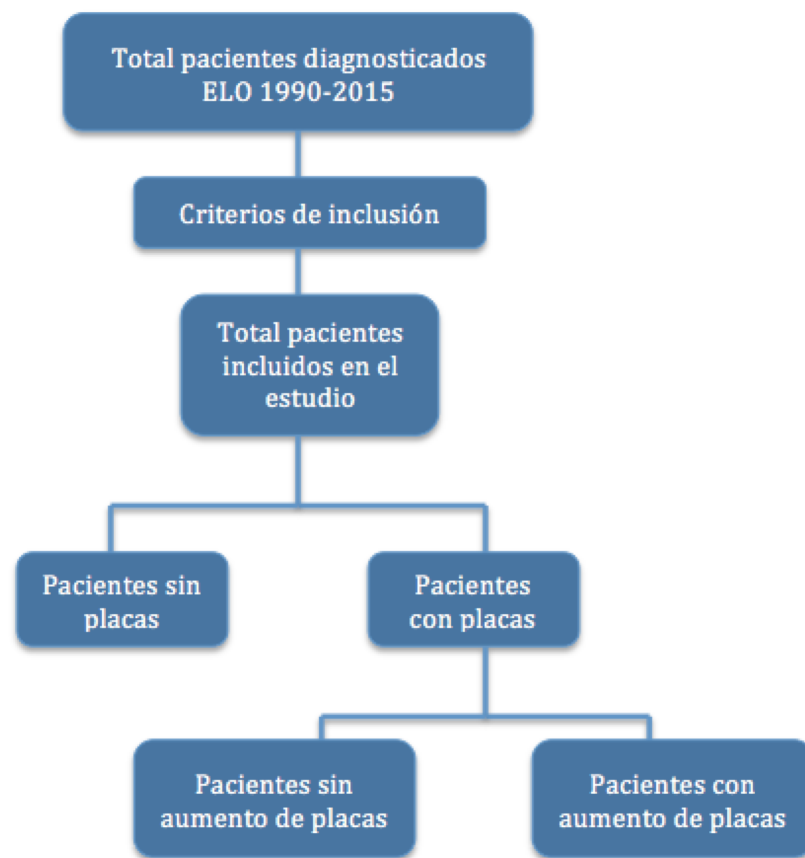
Los pacientes con liquen plano oral incluidos se dividieron en dos grupos, aquellos pacientes que no hubieran presentado lesiones en placa en ningún momento de su evolución, pasaron a formar parte del grupo uno. Por otro lado, los pacientes que presentaron una o más lesiones en placa en cualquier localización de la mucosa oral a lo largo de toda su evolución, conformaron el grupo dos. Dentro del grupo dos se diferenció a aquellos pacientes que presentaron un aumento del número de placas durante su evolución denominándose grupo 2A, y aquellos pacientes en los que permanecía estable o disminuía, como grupo 2B.

Grupo 1: Pacientes diagnosticados inicialmente como ELO y que no hayan presentado lesiones en placa en ningún momento.

Grupo 2: Pacientes diagnosticados inicialmente como ELO y que hayan presentado ya en el diagnóstico o en la evolución, alguna lesión en placa.

- Grupo 2A: Las lesiones en placa han aumentado.
- Grupo 2B: Las lesiones en placa han disminuido, se han mantenido o han desaparecido.

Figura 4 : Esquema proceso de selección y agrupación de pacientes



3.3 Método

3.3.1 Recogida de datos:

La revisión de las historias clínicas se llevó a cabo de manera manual. La información principal de la historia del paciente se recogió en una base de datos, que facilitó su clasificación y valoración.

Se valoraron en ambos grupos una serie de características clínicas, tanto en el momento del diagnóstico, como a lo largo de su evolución hasta la fecha de la última visita.

Se recogieron los siguientes datos:

A.- Datos demográficos:

- Edad.
- Sexo.

B.- Datos clínicos relacionados con la salud general:

- Hábito tabáquico: SI/NO.
- Otros hábitos: SI/NO.
- Hipertensión arterial: SI/NO.
- Diabetes Mellitus: SI/NO.
- Hepatitis B/C: SI/NO.
- Enfermedad tiroidea: SI/NO.
- Alteraciones psicoemocionales: SI/NO.
- Afectación extraoral de liquen plano: SI/NO.
- **Medicación:**
 - o Antihipertensivos : SI/NO.
 - o Antidiabéticos: SI/NO.
 - o Anticoagulantes: SI/NO.
 - o Antidepresivos: SI/NO.
 - o Ansiolíticos/Relajantes: SI/NO.
 - o Corticoides sistémicos: SI/NO.
 - o Analgésicos: SI/NO.
 - o Antiinflamatorios no esteroideos: SI/NO.
 - o Fármacos tiroideos: SI/NO.
 - o Hipolipemiantes: SI/NO.

C.- Datos clínicos de enfermedad liquenoide oral:

- Localización de todos los subtipos clínicos de ELO en su conjunto; incluyendo las lesiones reticulares, las lesiones en placa, las atrófico-erosivas y la gingivitis descamativa:

- o Mucosa yugal.
 - o Borde lateral de lengua.
 - o Dorso lingual.
 - o Cara ventral lingual.
 - o Suelo de boca.
 - o Paladar.
 - o Encía.
 - o Labio.
 - o Otros.

- Presencia de lesiones reticulares blanco-grisáceas: SI/NO.
- Presencia de lesiones en placa: SI/NO.
- Presencia de lesiones atrófico-erosivas: SI/NO.
- Presencia de gingivitis descamativa: SI/NO.
- Necesidad de corticoides: SI/NO.
- Tiempo de seguimiento.
- Transformación maligna: SI/NO.

D.- Características-de las lesiones en placa:

- Número de placas iniciales.
 - o Localización placas iniciales:
 - Mucosa yugal.
 - Encía.
 - Dorso lingual.
 - Borde lingual.
 - Cara ventral de la lengua.
 - Suelo de boca.
 - Paladar.

- Labio.
 - Otros.
- Número de placas finales.
 - o Localización placas finales:
 - Mucosa yugal.
 - Encía.
 - Dorso lingual.
 - Borde lingual.
 - Cara ventral de la lengua.
 - Suelo de boca.
 - Paladar.
 - Labio.
 - Otros.
- Número de localizaciones afectadas iniciales.
- Número de localizaciones afectadas finales.
- Evolución de las placas (Placas finales-placas iniciales).

3.3.2 Análisis estadístico de los datos

Con los datos obtenidos se realizó un análisis estadístico tanto descriptivo como comparativo utilizando la herramienta informática SPSS®.

Entre los grupos 1 y 2 se compararon los siguientes aspectos previamente detallados:

- A.- Datos demográficos.
- B.- Datos clínicos relacionadas con la salud general.
- C.- Datos clínicos de la enfermedad liquenoide oral.

La posible asociación de las variables categóricas se comprobó mediante la prueba de χ^2 de Pearson, en aquellos casos en los que las frecuencias esperadas fueran menor a 5 se realizó un test exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas edad y tiempo de evolución dada la amplitud de la muestra se aplicó el teorema central del límite, realizando el test paramétrico T de Student para la comparación de las medias.

Dentro del grupo 2, se realizaron comparaciones entre los grupos 2A y el grupo 2B. Las características analizadas fueron:

- Sexo.
- Edad.
- Tiempo de evolución.
- Hábito tabáquico.
- Localización de las placas iniciales entre ambos grupos.
- Localización de las placas finales entre ambos grupos.
- Cambios entre las diferentes localizaciones entre el inicio y la visita final.
- Número de localización de lesiones al inicio entre ambos grupos.
- Número de localización de lesiones al fina entre ambos grupos.
- Lesiones rojas.
- Gingivitis descamativa.

De igual modo, en esta comparación, se buscó la posible asociación de las variables categóricas mediante la prueba de χ^2 de Pearson, en aquellos casos en los que las frecuencias esperadas fueran menor a 5 se realizó un test exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas edad, tiempo de evolución y número de localizaciones se comprobó la normalidad de la distribución con el test de bondad de ajuste de Shapiro-Wilk. En los casos en los que la distribución cumplía con criterios de normalidad se realizó la comparación de ambas medias mediante el test *T de Student*, por lo contrario en el caso de que no fuese una distribución normal se realizó el test de *U de Mann-Whitney*. Los cambios en la aparición y desaparición de placas en las diferentes localizaciones se evaluaron mediante el test de McNemar.

4. RESULTADOS

4. 1 Descripción de la muestra:

Se seleccionaron todos aquellos pacientes que aparecieran en la base de datos con un diagnóstico inicial de liquen plano oral entre los años 1990 y 2015, obteniéndose un total de 407 pacientes. Posteriormente se llevó a cabo un análisis de las características demográficas, clínicas y evolutivas de las historias clínicas de dichos pacientes, excluyéndose 122 pacientes por presentar un tiempo de seguimiento inferior a 6 meses, y 93 por contar con una historia incompleta o no cumplir los criterios diagnósticos de ELO.

De los 192 pacientes que finalmente conformaron la muestra, se hallaron 157 mujeres (82%) y 35 hombres (18%). La edad media encontrada fue aproximadamente de 60 años. El 89% de los pacientes eran no fumadores, frente a un 11% que si presentaba hábito tabáquico. Respecto a las enfermedades sistémicas encontradas, un 26% padecía hipertensión y un 15% presentaba alguna alteración tiroidea. Del total de la muestra, 12 pacientes eran diabéticos, 14 refería algún tipo de hepatopatía y aproximadamente la mitad padecía alteraciones psicológicas (48%).

De todos los pacientes incluidos, 62 presentaron lesiones en placa a lo largo de su evolución, de modo que pasaron a formar parte del grupo 2. El grupo 1, por tanto, lo conformaron los 130 pacientes restantes, los cuales no presentaron lesiones en placa en ningún momento de su evolución.

- Grupo 1 (sin lesiones en placa):130

- Grupo 2 (con lesiones en placa): 62

4.2 Análisis descriptivo y comparativo entre grupo 1 y 2:

En cuanto a las características demográficas, la distribución muestra una desigualdad entre el sexo femenino y masculino, hallándose un 80,8% y un 83,9% de mujeres frente a un 19,2% y 16,1% de hombres en los grupos 1 y 2 respectivamente, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos ($p=0,692$). Tampoco se hallaron diferencias significativas respecto a la edad media de ambos grupos, siendo de $58,91 \pm 13,93$ años en el grupo 1 y de $59,71 \pm 11,16$ años en el grupo 2 ($p=0,669$). El tiempo de seguimiento fue significativamente mayor ($p=0,015$) en el grupo 2 ($87,06 \pm 68,8$ meses), comparado con el grupo 1 ($62,48 \pm 54,2$ meses).

Respecto a las características médicas generales, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo 1 y 2 en ninguna de las enfermedades estudiadas: hipertensión, hipercolesterolemia, alteraciones psicológicas, alteraciones tiroideas, diabetes y hepatopatías (*Tabla 1*). En relación al hábito tabáquico, ambos grupos mostraron un mayor porcentaje de pacientes no fumadores respecto al de fumadores, no existiendo diferencias significativas entre los dos grupos. Tampoco se hallaron diferencias significativas en el consumo de ninguno de los medicamentos examinados en ambos grupos (*Tabla 2*).

Tabla 1: Características generales de la muestra

VARIABLES	Grupo 1 (No placa) n=130	Grupo 2 (Placa) n=62	Significación Estadística
Género: (χ^2)			
Femenino	105 (80,8%)	52 (83,9%)	$p=0,692$
Masculino	25 (19,2%)	10 (16,1%)	
Edad (τ)	58,91±13,93	59,71±11,16	$p=0,692$
Tiempo de seguimiento (τ)	62,47±54,22	87,05±68,8	$p=0,015$
Tabaco (χ^2)			
No fumadores	118 (90,8%)	53 (85,5%)	$p=0,324$
Fumadores	12 (9,2%)	9 (14,5%)	
Hipertensión(χ^2)	36 (27,7%)	14 (22,6%)	$p=0,450$
Diabetes(χ^2)	8 (6,2%)	4 (6,5%)	$p=0,936$
Alteraciones tiroideas (χ^2)	21 (16,2%)	8 (12,9%)	$p=0,556$
Alteraciones psicológicas(χ^2)	62 (47,7%)	30 (48,4%)	$p=0,928$
Hepatopatías (F)	12(9,2%)	2 (3,2%)	$p=0,233$

(τ): Test T de Student; (χ^2): Chi cuadrado de Pearson; F: Test Exacto de Fisher

Tabla 2 :Consumo de fármacos en el grupo 1 y 2

Medicamento	Grupo 1	Grupo 2	Significación estadística
Antihipertensivos(X^2)	34 (26,2%)	13 (21%)	$p=0,477$
Antidiabéticos(F)	5 (3,8%)	3 (4,8%)	$p=0,715$
Antidepresivos(X^2)	13 (10%)	6 (9,7%)	$p=0,944$
Hipolipimiantes (X^2)	11 (8,5%)	10(16,1%)	$p=0,111$
Protector estomacal(X^2)	6 (9,7%)	12 (6,3%)	$p=0,175$
Fármacos tiroides(X^2)	15(11,5%)	6 (9,7%)	$p=0,808$
Anticoagulantes (F)	8 (6,2%)	3 (4,8%)	$p=1$
Ansiolíticos(X^2)	30 (23,1%)	16 (25,8%)	$p=0,679$
AINES (F)	9 (6,9%)	3 (4,8%)	$p=0,754$

(X^2): Chi cuadrado de Pearson; F : Test Exacto de Fisher

En el estudio de la cavidad oral, la localización de las lesiones más frecuente en los dos grupos fue la mucosa yugal, seguido de la encía y el borde lateral de la lengua, la frecuencia de estas localizaciones no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Sin embargo, para la cuarta localización mas frecuente, el dorso lingual, el grupo 2 mostró un porcentaje significativamente mayor de lesiones que el grupo 1 ($p < 0,05$). Así mismo, se encontró un mayor porcentaje de lesiones en la cara ventral de la lengua y en el paladar en el grupo 2, comparadas con aquellas existentes en el grupo 1, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. La comparación del resto de localizaciones entre ambos grupos no mostraron significación estadística (Tabla 3 y gráfico 1).

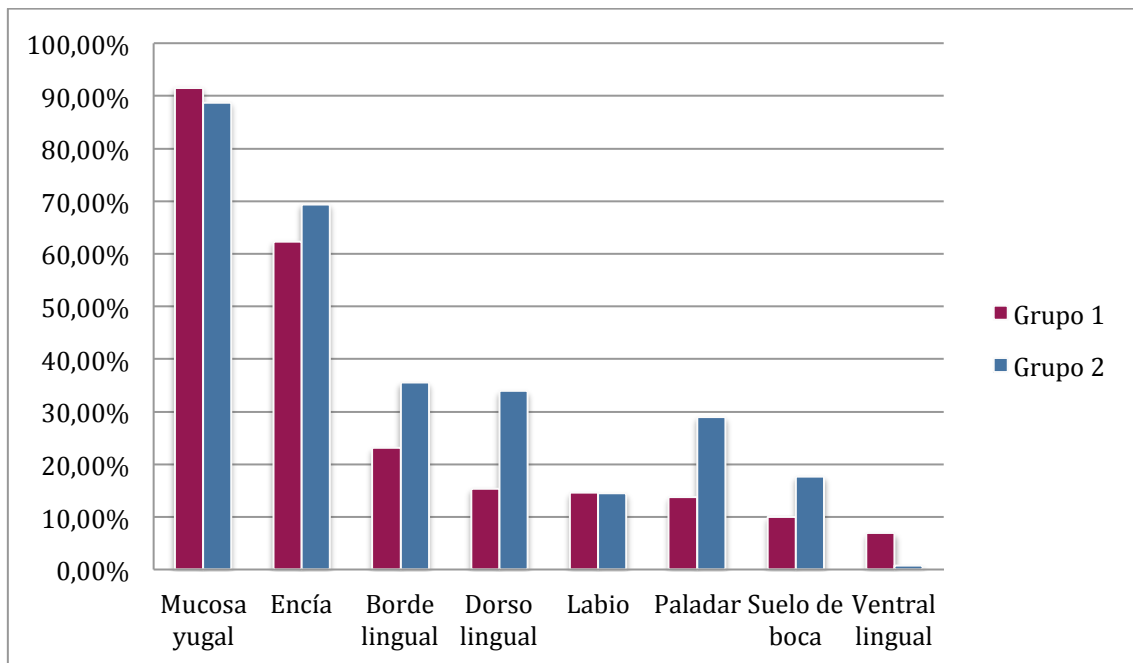
Tabla 3 : Localizaciones de las lesiones generales en grupo 1 y 2.

Localización	Grupo 1 (no placa) n= 130	Grupo 2 (placa) n=62	Significación estadística(χ^2)
Mucosa yugal	119 (91,5%)	55 (88,7%)	p=0,529
Encía y RA*	81 (62,3%)	43 (69,4%)	p= 0,420
Borde lateral (LG*)	30 (23,1%)	22 (35,5%)	p=0,07
Dorso LG	20 (15,4%)	21 (33,9%)	p=0,003
Ventral LG	9 (6,9%)	11 (17,7%)	p=0,02
Paladar	13,8%	29%	p= 0,017
Suelo de boca	13 (10%)	11 (17,7%)	0,129
Labio	19 (14,6%)	9 (14,5%)	0,420

(RA*) : Reborde Alveolar; LG*: Lingual (χ^2): *Chi cuadrado de Pearson*;

Por tanto, las localizaciones más frecuentes para el grupo 1 fueron, por orden de frecuencia, mucosa yugal, encía, borde lingual, dorso lingual, labio, paladar, suelo de la boca y cara ventral de la lengua. En el grupo 2 coincide el orden de las primeras cuatro localizaciones más frecuentes, pero en este caso van seguidas de paladar, suelo de la boca, cara ventral de la lengua y por último el labio (*Gráfico 1*).

Gráfico 1: Localización de todos los subtipos clínicos de ELO en su conjunto; incluyendo las lesiones reticulares, las lesiones en placa, las atrófico-erosivas y la gingivitis descamativa en el grupo 1 y 2.



En lo referente al tipo de lesiones encontradas en ambos grupos, las lesiones rojas estuvieron presentes en un 85,4% de los pacientes del grupo 1 y en un 75,8% en el grupo 2, no habiendo diferencias significativas entre ambos ($p= 0,111$). Tampoco se encontraron diferencias significativas respecto a la presencia de gingivitis descamativa, observándose un 32,3% y 27,4% en los grupos 1 y 2 respectivamente ($p=0,510$).

Sobre los pacientes con necesidad de corticoides, el grupo 1 mostró un 70,8% y el grupo 2 un 62,9%, las diferencias entre ambos no fueron significativas. En un 6,2% (Grupo 1) y un 8,1% (Grupo 2) de los casos, las lesiones desaparecieron siendo las diferencias entre los grupos no significativas.

En relación a la tasa de transformación maligna, el grupo 2 mostró un porcentaje superior (3,2%) frente al grupo 1 (0,8%). Sin embargo, las diferencias entre ambas no mostraron significación estadística ($p=0,244$). Los 3 casos de malignización se trataron

de mujeres no fumadoras. Los dos casos encontrados en el grupo 2 se dieron en encía y el observado en el grupo 1 se desarrollo en el borde lingual.

4.3 Análisis descriptivo y comparativo del grupo 2.

De los pacientes con lesiones en placa, un 62,9% manifestó una disminución, desaparición o mantenimiento del número de placas (Grupo 2A), mientras que un 37,1% presentó un aumento del número de placas desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la última visita (Grupo 2B), lo que supondría un 11,98% de la muestra general. En ambos grupos hubo un porcentaje considerablemente superior de mujeres, siendo para el grupo 2A del 82,05% y del 86,96% para el grupo 2B. No se encontraron diferencias significativas respecto al sexo entre los dos grupos ($p=0,731$) (Tabla 5). En cuanto a la variable cuantitativa edad, la prueba de Shapiro-Wilk resultó no significativa, por lo que la distribución cumplía con criterios de normalidad (Tabla 4). Tras realizar el test paramétrico de la T de Student no se encontraron diferencias respecto a la edad media entre el grupo 2A y 2B, con una media aproximada de 60 años en ambos grupos ($P=0,13$) (Tabla 5).

Tabla 4. Pruebas de normalidad para la variable edad. Grupo 2A y 2B.

Prueba de Shapiro-Wilk			
Edad	Estadístico	gl	Sig.
Grupo 2A	,974	39	,481
Grupo 2B	,957	23	,404

Tabla 5. Características generales de los grupos 2A y 2B

	Grupo 2A (n=39)	Grupo 2B (n=23)	Significación estadística
Género (χ^2)			
Femenino	32 (82,05%)	20 (86,96%)	$p=0,731$
Masculino	7 (17,95%)	3 (13,04%)	
Edad (τ)	61,33±11,36	56,96±10,48	$p=0,137$
Tabaco (χ^2)			
No fumadores	34 (87,18)	19 (82,61)	$p= 0,715$
Fumadores	5 (12,82%)	4 (17,39%)	
Tiempo de evolución (U)	90,72±66,17	80,84±74,15	$p=0,449$

(U): U de Mann-Whitney

El tiempo de evolución no seguía una distribución normal (*Tabla 6*), por lo que se aplicó un test no paramétrico (U de Mann-Whitney) para ver las diferencias entre los grupos, siendo estas no significativas (*Tabla 5*).

Tabla 6. Pruebas de normalidad para la variable tiempo de evolución. Grupo 2A y 2B.

Prueba de Shapiro-Wilk			
Tiempo de evolución	Estadístico	gl	Sig.
Grupo 2A	,901	39	,002
Grupo 2B	,845	23	,002

En el grupo 2B se observó un mayor porcentaje de fumadores (17,4%) respecto al grupo 2A (12,82%) sin embargo, las diferencias entre ambos no fueron significativas ($p=0,715$) (*Tabla 5*).

Clínicamente, el grupo 2A presentó en la primera visita un mayor porcentaje de lesiones atrófico-erosivas (79,5%) respecto al grupo 2B (69,5%), siendo las diferencias no significativas ($p=0,540$).

Sin embargo, desde la fecha del diagnóstico a la última visita, el grupo 2A presentó una mejora significativa respecto a las lesiones rojas, dándose una desaparición de éstas en el 61,3% de los pacientes que las presentaban al inicio ($p<0,001$). En el grupo 2B también hubo una desaparición de las lesiones

en el 58,9% de los pacientes, sin embargo, esta mejoría no fue significativa. En el estudio de la gingivitis descamativa, no se observan diferencias en su frecuencia entre el grupo 2A y 2B a la fecha del diagnóstico. Durante el tiempo de seguimiento, en ambos grupos un alto porcentaje de pacientes presentaba una desaparición de la gingivitis descamativa, mientras que en los que no presentaban esta lesión al inicio, ninguno la desarrolló con el tiempo. Esta mejora clínica fue significativa en el grupo 2B, no siendo así para el grupo 2A.

Dentro de todos los pacientes del grupo 2 que necesitaron corticoides, hubo un mayor porcentaje en el grupo 2A (66,66%) comparado con el grupo 2B (33,33%). No obstante, estas diferencias no fueron significativas ($p= 0,540$)

En cuanto a las localizaciones de las placas en la visita inicial, en el grupo 2A se encontró un porcentaje significativamente superior de las mismas en el dorso de la lengua y la encía comparado con el grupo 2B, no encontrándose significación en el resto de localizaciones. Sin embargo, para las localizaciones de las placas en la última visita, solo se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la encía, donde hubo un porcentaje superior en el grupo 2B comparado con el grupo 2A (*Tabla 7*).

Tabla 7: Localización de las placas inicial y final en grupos 2A y 2B

Localización	Placas iniciales		Significación estadística	Grupo 2B (placas en aumento)		Significación Estadística
	Grupo 2A	Grupo 2B		Grupo 2A	Grupo 2B	
Mucosa yugal	14 (35,9%)	3 (13 %)	p=0,77 (χ^2)	7 (17,9%)	9 (39,1%)	p=0,79 (χ^2)
Encía y RA*	21 (53,8%)	6 (26,1%)	p=0,039 (χ^2)	13 (33,3%)	15 (65,2%)	p=0,019 (χ^2)
Paladar	3 (7,7%)	0%	p=0,288 (F)	1 (2,6%)	2 (8,7%)	p=0,549 (F)
Dorso (LG)	8 (20,5%)	0%	p=0,021 (F)	7 (17,9%)	3 (13%)	p=0,731(F)
Borde lateral (LG)	7 (17,9%) (χ^2)	2 (8,7%) (χ^2)	p=0,464 (F)	2 (5,11%)	4 (17,4%)	p=0,183 (F)
Suelo de boca	3(7,7%)	1 (4,3%)	p=1 (F)	2 (5,1%)	2 (8,7%)	p=0,623 (F)
Ventral (LG)	2 (5,1%)	0%	p=0,526 (F)	1 (2,6%)	1 (4,3%)	p=1(F)
Labio	1 (2,6%)	0%	p=1 (F)	0%	0%	-
Otros	0%	0%	-	0%	0%	-

(RA*) : Reborde Alveolar; LG*: Lingual (χ^2): Chi cuadrado de Pearson; F: Test Exacto de Fisher

Las localizaciones más frecuentes fueron similares en ambos grupos, tanto al inicio como al final. La encía fue el sitio más frecuente de presencia de placa en ambos grupos, seguido de la mucosa yugal y el dorso lingual en el grupo 2A, y de la mucosa yugal y el borde lingual en el grupo 2B (Gráficos 2 y 3).

Gráfico 2: Localizaciones de la placas al inicio en los grupos 2A y 2B.

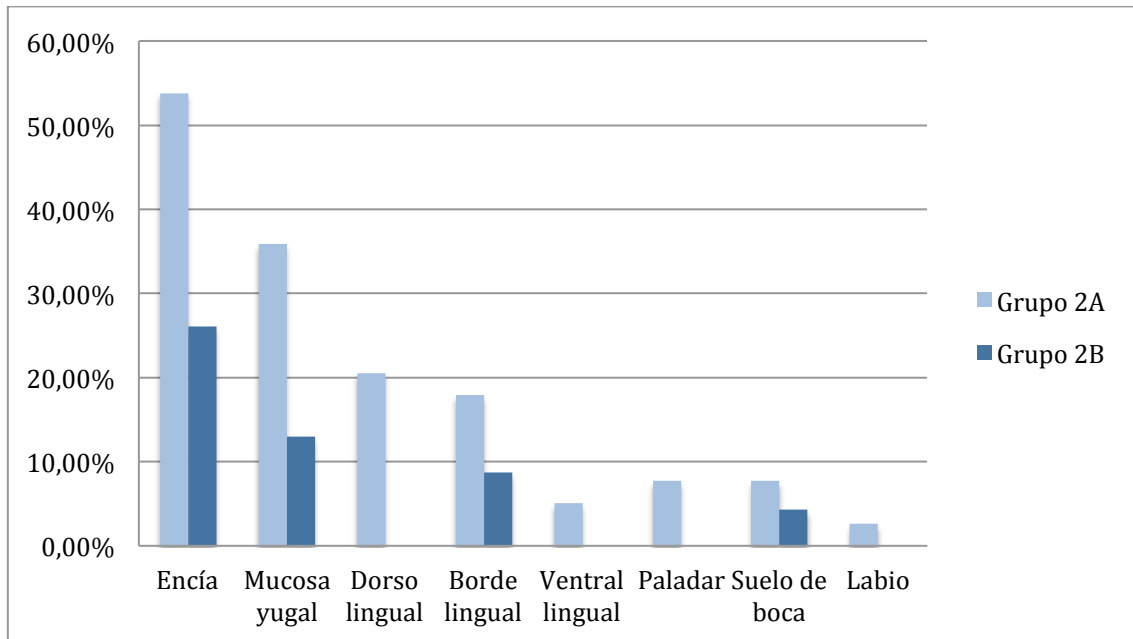
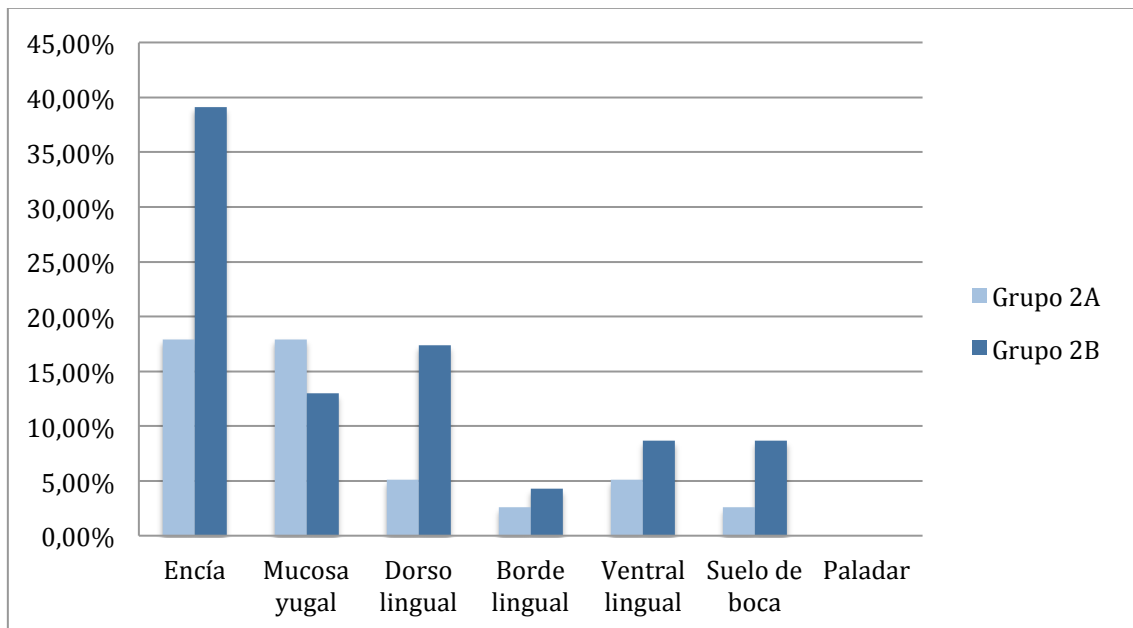


Gráfico 3: Localización de las placas en la última visita de los grupos 2A y 2B



Sí observamos los cambios en las diferentes localizaciones desde el inicio hasta el final, en el grupo que aumentan las placas (2B), la encía experimenta una aparición de nuevas placas significativa ($p=0,004$), al igual que sucede en la mucosa yugal ($p=0,03$). No ocurre lo mismo en el resto de localizaciones, donde el cambio no es significativo (Tabla 8).

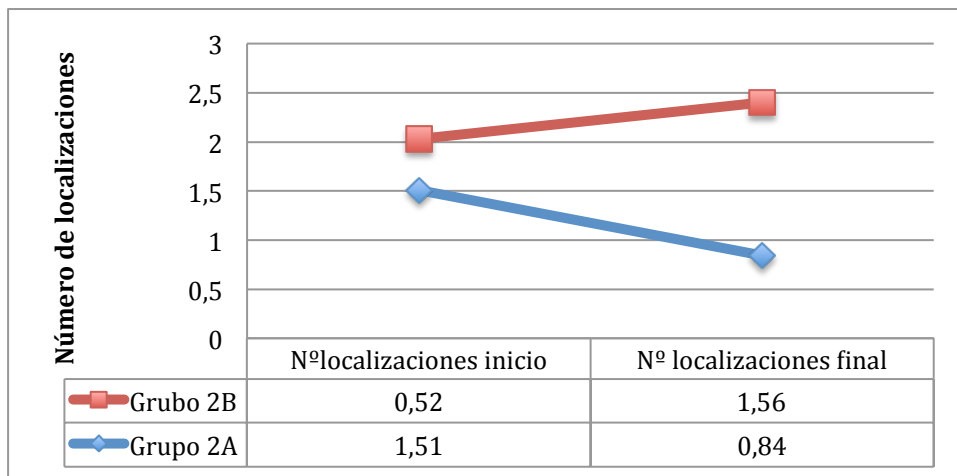
Tabla 8. Aparición y desaparición de placas a lo largo del seguimiento.

Localizaciones	Aparición de placas	de Desaparición de placas	Significación estadística.(Mc)*
Encía y RA	52,9%	0%	P=0,04
Mucosa yugal	30%	0%	P=0,03
Dorso LG	13%	0%	P=1
Borde LG	19%	100%	P=0,687
Ventral LG	4,3%	0%	P=1
Suelo de boca	4,5%	0%	P=1
Paladar	8,7%	0%	P=1

(RA*) : Reborde Alveolar; LG*: Lingual; Mc*: Test de McNemar

Respecto a la variable cuantitativa número de localizaciones afectadas, tanto al inicio como al final, la distribución no cumple criterios de normalidad (Shapiro wilk= 0,04), por lo que se realizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney para la diferencia de medias. En lo que se refiere al número de localizaciones afectadas por placas al inicio, el grupo 2A presentó una media superior de las mismas comparado con el grupo 2B, siendo estas diferencias significativas ($p < 0,001$). Sin embargo, al final del seguimiento el grupo 2B experimentó un aumento del número de lugares afectados, siendo significativamente superior al manifestado por el grupo 2A (Gráfico 4).

Gráfico 4: Comparación del número de localizaciones de placas al inicio y al final en el grupo 2A y 2B.



Continuando con la multifocalidad de las placas, el grupo 2A al inicio presenta solo 3 pacientes que tengan más de dos localizaciones afectadas, que al final del seguimiento se reduce a 1 solo paciente, es decir un 2,6% del grupo 2 y 0,5% de la todos los pacientes del estudio (Tabla 9 y 10).

Tablas 9 y 10: Frecuencia de los números de localización en inicio y final. Grupo 2A

Número de localizaciones de placas al final. Grupo 2A		
Nº localizaciones	Frecuencia	Porcentaje
,00	16	41,0
1,00	14	35,9
2,00	8	20,5
3,00	1	2,6
Total	39	100,0

Número de localizaciones de placas al inicio. Grupo 2A		
Nº localizaciones	Frecuencia	Porcentaje
1,00	24	61,5
2,00	12	30,8
3,00	1	2,6
4,00	2	5,1
Total	39	100,0

Por el contrario, el grupo 2B, al inicio del seguimiento, no cuenta con ningún paciente con más de 2 localizaciones afectadas, pero al final del seguimiento, cuando las placas ya han aumentado, se observa que 4 pacientes cuentan con más de 2 sitios con placas. Lo que supone un 17,3% del grupo placa y 2% de la muestra global. (*Tablas 11 y 12*).

Tablas 11 y 12: Frecuencia de los números de localización en inicio y final. Grupo 2B

Número de localizaciones de placas al inicio. Grupo 2B		
Nº Localizaciones	Frecuencia	Porcentaje
,00	11	47,8
1,00	12	52,2
Total	23	100,0

Número de localizaciones de placas al final. Grupo 2B		
Nº Localizaciones	Frecuencia	Porcentaje
1,00	17	73,9
2,00	2	8,7
3,00	2	8,7
4,00	1	4,3
5,00	1	4,3
Total	23	100,0

5. DISCUSIÓN

Las características clínicas de la ELO se han estudiado en diversas poblaciones. El interés de esta patología radica en su relativa frecuencia, la falta de consenso respecto a los criterios diagnósticos, la controversia sobre su potencial de malignización y la ausencia de una terapia efectiva

Como se ha visto, la ELO presenta diferentes formas clínicas (reticular, atrófica-erosiva, en placa...etc.). La lesión en placa puede resultar indistinguible de la leucoplasia^(1, 10, 21, 56). Debido a ello, Chaniani y cols⁽⁵⁹⁾ recomiendan usar con precaución el término de “liquen en placa” y advierten de la posibilidad de un infradiagnóstico de la leucoplasia, que tiene un potencial de malignización superior. Con frecuencia, es difícil determinar si la lesión en placa forma parte del mismo proceso o si coexisten las dos patologías. Además, hay que tener en cuenta, la posibilidad de que existan varias placas blancas debido a la multifocalidad del liquen plano, lo que complica aún más su diferenciación de otra patología más agresiva, la LVP⁽⁶⁰⁾. De hecho, en los últimos años, varios autores han mencionado la preexistencia de ELO en pacientes que más tarde han desarrollado LVP^(1, 57, 58, 60). Actualmente se debate la posibilidad de que exista una relación entre ambos procesos. A pesar de ello, existen aún pocos estudios que analicen el comportamiento específico de las lesiones en placa en la ELO, o la posible relación entre ambas enfermedades.

En el presente estudio se dividió la muestra según los pacientes con ELO tuvieran o no lesiones en placa. De esta manera pudimos analizar el comportamiento clínico de los dos tipos de pacientes. Este nos parece un primer escalón en el estudio de la posible relación entre la ELO y la LVP, ya que la placa blanca es un nexo común para ambas enfermedades. De tal modo encontramos un 68,8% de pacientes sin lesiones en placas (Grupo 1) y un 32,2% de pacientes con presencia de placas a lo largo de su historia (Grupo 2). Estas cifras son semejantes a los resultados publicados por Radochová y cols⁽¹⁹⁾ sobre pacientes de la República Checa (32,7%) y por Ingafo y cols⁽²⁰⁾ en el Reino Unido (32%). Sin embargo, otros autores, como Budimir y cols⁽¹⁸⁾ o

Thongprasom y cols ⁽⁶¹⁾ encontraron en pacientes croatas una proporción mucho menor (5,8-16,9%). La discrepancia de porcentajes entre los autores puede deberse, entre otras causas, al conflicto que sigue existiendo en el diagnóstico de la ELO. El cuál comprende no solo la dificultad en la diferenciación de los procesos de liquen plano y lesión liquenoide, sino también, los problemas en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades con características similares como la leucoplasia ⁽⁵⁶⁾.

Figura 4 y 5: *Paciente diagnosticado de ELO con lesiones en encía erosivas y en placa.*



En lo que se refiere a las características demográficas no se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos, además, guardan mucha similitud con las publicadas por otros autores. La mayoría de los artículos coinciden en que la ELO es

más común en mujeres ^(10, 27, 62) lo que concuerda con los resultados de nuestro estudio (aproximadamente 80% de mujeres tanto en el grupo 1 como en el grupo 2). Datos similares se pueden observar en Rumania ⁽⁶²⁾, Croacia ⁽¹⁸⁾ o Estados Unidos ⁽¹⁰⁾. En cambio, en Italia el resultado es algo distinto, ya que, el porcentaje de mujeres se reduce al 60% ⁽²⁶⁾. Aunque el liquen plano puede afectar a personas de todas las edades, en la mayoría de las series publicadas se observa una mayor frecuencia entre la quinta y la séptima década de la vida ^(10, 26, 63) lo que coincide con los datos obtenidos en el presente trabajo con una edad media aproximada de 60 años.

En lo que respecta al hábito tabáquico en la ELO, los autores concuerdan en que el tabaco no es un factor etiológico de esta patología sino todo lo contrario, viéndose una mayor frecuencia de ELO en pacientes no fumadores, con porcentajes entre el 75% y 80% ^(10, 26, 64). En este sentido también encontramos resultados similares a los mencionados anteriormente, aunque ligeramente mayores, sobre todo en el grupo 1 donde existe un 90,8% de no fumadores.

Es interesante mencionar que la preferencia de la ELO por los no fumadores, por las mujeres y por los pacientes de edad avanzada no es exclusivo de esta patología sino que son características también presentes en la LVP. La causa por la que este perfil de paciente es más susceptible a sufrir estos trastornos es una incógnita, al igual que tampoco se conoce con exactitud la etiología de ninguna de las dos enfermedades. No obstante, la similitud de dichas características podrían sugerir que los dos trastornos parten de un origen similar. En cualquier caso, los aspectos mencionados no se podrían usar como factores decisivos en el diagnóstico diferencial de la ELO frente a la LVP ni viceversa. Estos factores no son exclusivos de ninguna de las dos enfermedades, más bien suponen una dificultad más en la distinción de ambas patologías ⁽¹⁾.

Continuando con la etiología, un aspecto muy estudiado en la ELO es su asociación con otras enfermedades sistémicas, aunque ninguna ha sido ampliamente confirmada. Una de las más documentadas es la relación con el virus de la hepatitis C (VHC). En tres metaanálisis realizados en los últimos años se determina que existe fuerza de asociación entre ambos ^(65, 66, 67), aunque la potencia de esta asociación varía según la

geografía. En nuestro estudio encontramos un porcentaje de pacientes con algún tipo de alteración hepática inferior al observado por otros autores, como Carbone y cols⁽²⁶⁾ en Italia, dónde un 21% de los pacientes con ELO presentaba alguna clase de hepatopatía. A pesar de que se ha demostrado asociación entre el VHC y la ELO en diversos estudios epidemiológicos, sigue sin existir evidencia biológica acerca del papel etiopatogénico de este virus en la ELO⁽⁶⁸⁾. Además de las hepatopatías se han estudiado otras enfermedades sistémicas, entre las que destacan la hipertensión, la diabetes, la hipercolesterolemia, alteraciones psicológicas y alteraciones tiroideas^(26,69). En lo referente a estas patologías, no se han encontrado diferencias significativas entre los grupos 1 y 2 de nuestra muestra. En el caso de la hipertensión y la diabetes, el número de pacientes afectados en nuestra muestra es similar al observado por otros autores en Brasil⁽⁶⁴⁾, Italia⁽²⁶⁾ o Turquía⁽⁶⁹⁾. La prevalencia de estas enfermedades en individuos con ELO no son diferentes que las encontradas en la población general, sobre todo, considerando la edad media de estos pacientes⁽¹⁰⁾. Es interesante destacar, que aproximadamente la mitad de los pacientes tanto del grupo 1 como 2 presentaban algún tipo de alteración psicoemocional, incluyendo estrés, ansiedad, depresión o dificultades en el sueño. Estos datos son considerablemente superiores a los encontrados en otros estudios, aunque son pocos los que reflejan la frecuencia de estas patologías^(27, 69). La explicación a unos datos tan dispares puede ser debido a la dificultad para determinar la presencia de este tipo de alteraciones.

Respecto a las características específicas de la ELO, las lesiones rojas fueron las segundas más frecuentes en ambos grupos con porcentajes mayores a los observados en otros estudios^(18, 20, 26). En el grupo 1, el 85% de los pacientes presentaban lesiones rojas, un dato superior al observado en el grupo 2 (75%) pero sin diferencias significativas. No obstante, hay que puntualizar que, a diferencia de otros estudios, en este trabajo no se distingue entre lesiones erosivas, atróficas, ulcerativas o ampollas, sino que todas se engloban en lesiones predominantemente rojas.

Los datos obtenidos respecto a la localización de todos los tipos de lesiones, incluyendo las de tipo reticular, atrófico-erosivo y en placa, muestran frecuencias

relativamente similares entre los grupos 1 y 2. Sólo la lengua y el paladar presentan un número significativamente superior de lesiones en el grupo 2 comparado con el grupo 1. Algunos autores han señalado tanto a la lengua como al paladar como un lugar frecuente de aparición de placas ^(1, 2). La mucosa yugal es el sitio más común, seguido de la encía (incluyendo la mucosa alveolar), borde y dorso lingual tanto en el grupo 1 como en el grupo 2, lo que concuerda con otros estudios realizados ^(18, 20). Sin embargo, para varios autores la lengua es la segunda localización más frecuente seguida de la encía ^(10, 26, 27).

Conviene resaltar, que dentro del grupo con presencia de lesiones en placa, nos resultó interesante separar a los pacientes con un comportamiento evolutivo diferente. Así se dividió el grupo 2 en pacientes con aumento de placas (2B), y pacientes en los que estas desaparecen o se mantienen estables (2A). Esto nos permite analizar posibles diferencias en las características clínicas entre ambos grupos. Esta distinción se fundamenta en los diferentes comportamientos evolutivos de la ELO y la LVP, ya que, por un lado, la ELO se trata de un proceso dinámico donde las lesiones pueden desaparecer o modificarse. Y, sin embargo, las placas que proliferan, se mantienen estables o recidivan son más sospechosas de leucoplasia ^(27, 59).

En la mayoría de las características clínicas y demográficas analizadas no se encuentran diferencias significativas entre el grupo 2A y 2B. Dicho esto, hay que destacar que al comparar las localizaciones de las placas entre estos dos grupos, la frecuencia de aparición de placas en la encía experimentan un aumento considerable en el grupo 2B. Es decir, el grupo donde las placas aumentan pasa de tener un porcentaje significativamente inferior de lesiones en encía al inicio, a presentar una proporción significativamente superior a la del grupo 2A al final. Los resultados encontrados sugieren que la encía es una de las localizaciones dónde se produce una mayor proliferación de las placas. Es interesante reflexionar sobre este hallazgo, ya que, la encía y mucosa alveolar se han situado como una de las localizaciones más frecuentes de existencia de placas en la LVP ^(36, 39), considerándose por algunos autores como un aspecto fundamental en el diagnóstico precoz de esta enfermedad ⁽¹⁾. En contraste con

lo anterior, los primeros estudios realizados de LVP situaban como la localización más frecuente a la mucosa yugal ⁽²⁾, aunque estudios posteriores la describen como la segunda o tercera localización más común. En nuestro estudio la mucosa yugal experimenta una aparición de placas significativa en el grupo 2B al final del seguimiento.

Por otro lado, así como existe un consenso respecto al alto grado de malignización de la LVP ^(35, 54), el potencial de transformación maligna de la ELO sigue siendo un tema controvertido ⁽⁵⁶⁾. Los múltiples estudios realizados al respecto aportan resultados muy heterogéneos. Si observamos nuestra muestra en su conjunto, encontramos que 3 de los 192 pacientes desarrollan un carcinoma oral durante el periodo de seguimiento (media aproximada de 6 años), es decir, el 1,56%. Esta proporción se asemeja a la encontrada en Italia por Carbone y cols ⁽²⁶⁾ (1,85%) o en Gran Bretaña por Ingafou y cols ⁽²⁰⁾ (1,9%). Sin embargo, es ligeramente más alta que la encontrada en Croacia ⁽¹⁸⁾ (0,7%) y, más baja que la observada por Bombeccari y cols en un estudio prospectivo con un índice del 2,46% ⁽³³⁾. El diagnóstico de la ELO sigue presentando ambigüedades tanto clínicas como histopatológicas, lo que representa el principal obstáculo para determinar el verdadero potencial de malignización de esta enfermedad. De manera similar a lo que sucede con la ELO, la LVP también presenta dificultades en el diagnóstico, no existiendo actualmente unos criterios consensuados.

Otro aspecto muy estudiado es la posible relación de las diferentes formas clínicas en el potencial de malignización de la ELO. A lo largo de los años, la OMS y otros autores han considerado que las lesiones atrófico-erosivas son las más susceptibles de convertirse en carcinoma oral ^(29, 33, 35, 63). Sin embargo, otros estudios no coinciden con los datos aportados por estos autores. Mignona y cols en 2001 ⁽⁷⁰⁾, en su estudio de ELO, detectan que prácticamente todos los casos que malignizan presentan áreas queratósicas, papulares y con lesiones en placa. Lanfranchi y cols ⁽⁷¹⁾ por su parte encuentran que en los casos donde aparecían las formas combinadas (queratósicas y erosivas), la frecuencia de transformación maligna es mayor, además dentro de ese

grupo la forma queratósica estaba casi siempre presente ⁽⁷¹⁾. Carbone y cols en 2009 ⁽²⁶⁾ tampoco encuentran un mayor riesgo de malignización en las formas atrófico-erosivas comparado con las lesiones en placa. Estos hallazgos concuerdan con lo encontrado en nuestra muestra, ya que, 2 de los 3 pacientes que sufren transformación maligna lo hacen a partir de lesiones en placa y solo uno a raíz de lesiones erosivas. Por ello, estamos de acuerdo con otros autores en que también se debe llevar a cabo un riguroso seguimiento de las formas queratósicas y no solo de las lesiones-atrófico-erosivas ^(1, 70).

Algunos autores han manifestado que las histologías de la ELO y la LVP en ocasiones no son tan diferentes. Croveri y cols en 2014 ⁽⁷³⁾ encuentran características liquenoides en la biopsia de pacientes con LVP, observando un infiltrado inflamatorio en banda en el análisis histopatológico de las lesiones de estos pacientes. García Pola y cols ⁽¹⁾ observan por su parte, una evolución en la histología de los pacientes con ELO que pasan a tener LVP, presentando hiperqueratosis, hiperplasia verrugosas o carcinoma. Precisamente, una de las limitaciones de este estudio es que no se ha considerado la histopatología de los pacientes con ELO sino solo la clínica. Se ha destacado la importancia de unir los aspectos histopatológicos y clínicos para hacer un diagnóstico de ELO correcto, así como para descartar otros procesos displásicos. Sin embargo, se ha demostrado que la evaluación histopatológica puede ser muy subjetiva y que aproximadamente en el 50% de los casos la correlación clinicopatológica suele ser escasa ^(30, 73). Esto puede deberse entre otras causas, a la localización de donde se toma la biopsia, al tipo de lesión, a la interpretación del patólogo, así como a la etapa de la enfermedad en la que se encuentre el paciente. Es por ello, que en un estudio retrospectivo como éste, dónde se analizan historias clínicas, se hace difícil hacer una comparación objetiva de los informes histopatológicos realizados en diferentes lugares de la mucosa oral, por diferentes profesionales y en diferentes momentos. No obstante, sería interesante para próximos estudios poder analizar también el comportamiento histológico de las lesiones en placa de manera estandarizada.

En nuestro estudio, el grupo con aumento de placas a diferencia del de sin aumento de estas, presenta al final del seguimiento, una media significativamente superior de

localizaciones afectadas. Ésto nos podría estar indicando que los pacientes con aumento de placas presentan una mayor extensión de sus lesiones. No obstante, la media del número de localizaciones afectadas en los pacientes del grupo 2B, no es muy elevada (1,56), ya que, 19 de los 23 pacientes no presentan más de 2 localizaciones implicadas. En este sentido, uno de los criterios considerado fundamental por diversos autores para el diagnóstico de la LVP, es la multifocalidad de las lesiones ^(1, 51, 54). En general, se ha considerado que se necesitan más de dos lugares afectados para cumplir con este criterio ^(1, 51, 53). Si aplicásemos este principio a nuestros pacientes con ELO, solo 4 pacientes de la muestra global, es decir el 2%, cumplirían con el criterio de multifocalidad de las lesiones.

Como se ha mencionado existen pocos estudios acerca de la posible relación entre la ELO y la LVP, debido en gran parte a que es un tema muy novedoso. No obstante, Murillo y cols en 2009 ⁽⁵⁷⁾ manifiestan que el 53,1% de los pacientes con LVP presentaban lesiones de liquen asociadas. Más adelante en 2014 García-Chías y cols ⁽⁵⁸⁾ corroboran esta información destacando la presencia de ELO en pacientes de LVP y plantean las hipótesis de si realmente es un fallo en el diagnóstico diferencial o de si hay una coexistencia de las dos enfermedades. Posteriormente, solo existen dos trabajos que hayan analizado este tema. El primero, realizado por Lopes y cols en 2015 ⁽⁶⁰⁾, se sitúa en la hipótesis de que la LVP puede imitar en su comienzo a la ELO y por lo tanto, se centra en la importancia del diagnóstico diferencial entre estos dos trastornos independientes. En cambio, el último artículo publicado al respecto habla de la evolución a LVP en un 2,7% de los pacientes diagnosticados previamente de ELO, sugiriendo la necesidad de más estudios para comprobar si ambos trastornos son en realidad una misma enfermedad con diferentes potenciales de malignización. Es conveniente señalar que el 70% de los pacientes con LVP presentaban placas en el momento del diagnóstico de ELO, y por ello, consideran a la lesión en placa como un posible aspecto fundamental en el diagnóstico precoz de LVP en este tipo de pacientes ⁽¹⁾.

En resumen, al valorar los resultados encontrados en este estudio, observamos que el grupo con lesiones en placa no presenta diferencias significativas en la mayoría de las

características clínicas comparado con el grupo sin lesiones en placa. Dentro del grupo 2 observamos que la mayor parte de los pacientes no presenta un comportamiento proliferativo de las placas, sino que se mantienen estables o desaparecen. Esto nos lleva a pensar que la forma clínica de liquen en placa existe como tal, manifestando un comportamiento dinámico al igual que el resto de lesiones de la ELO. Ahora bien, es interesante destacar que un porcentaje menor si presenta un aumento de placas (grupo 2B). Además presentan como localización preferente la encía, lo que estaría en concordancia con lo observado por García-Pola y cols ⁽¹⁾. No obstante, bajo ningún concepto podemos asegurar que el grupo 2B haya desarrollado una LVP, para ello, sería conveniente aplicar los criterios diagnósticos de esta enfermedad a los pacientes de este grupo. Sin embargo, al ser un estudio retrospectivo no disponemos de toda la información necesaria para ello, por lo que nuestro objetivo se limitó a analizar el comportamiento clínico y evolutivo de los pacientes con lesiones en placa en la ELO.

Contando con las limitaciones de un estudio retrospectivo como este, podemos concluir que la mayoría de las lesiones en placa siguen un comportamiento clínico similar al de otras formas de la ELO. Es por ello, que no se puede deducir que la lesión en placa en los pacientes con ELO represente frecuentemente un antecedente de LVP. Dicho lo anterior, es cierto que un porcentaje reducido de la muestra se comporta de manera especial, con un aumento del número de placas y de las localizaciones afectadas, destacando la encía como lugar preferente de desarrollo de estas lesiones. Aunque este porcentaje no sea elevado, la semejanza en el comportamiento clínico con una enfermedad con un potencial de malignización tan alto como la LVP requiere de más estudios a largo plazo que analicen el origen, la clínica y la evolución de estas dos enfermedades.

6. CONCLUSIONES :

1. En la ELO existen diversas manifestaciones clínicas, entre ellas, la lesión en placa. En la muestra estudiada, existían lesiones de este tipo en un 30% de los casos.
2. En el presente estudio, no se observan diferencias significativas en el comportamiento clínico y evolutivo entre los pacientes con lesiones en placa y aquellos que no las presentan.
3. Las lesiones en placa presentan un comportamiento dinámico, con episodios de exacerbación y remisión, de la misma forma que ocurre en el resto de lesiones de la ELO.
4. Dentro de los pacientes con lesiones en placa, un 37% presenta un aumento de las mismas, siendo un porcentaje inferior al de pacientes con placas estables o que desaparecen (63%). En estos dos grupos se observan características clínicas y demográficas similares.
5. En la muestra analizada, la localización más frecuente de existencia de placas es la encía, además de ser el lugar dónde más tienden a aumentar estas lesiones.
6. Un 2% de la muestra experimenta un aumento de placas y una extensión de las mismas a más de dos localizaciones, mostrando un comportamiento clínico especial dentro del grupo de pacientes con ELO. A pesar de ser un porcentaje bajo, las similitudes con otra enfermedad más agresiva, como la LVP, hacen necesarios más estudios al respecto.

❖ Planteamientos para futuras investigaciones

Este estudio, con sus limitaciones, podría constituir un primer paso en el análisis de la posible relación entre la ELO y la LVP. En nuestra opinión, esta línea podría continuar de varias formas.

1. Analizando series de pacientes con LVP y valorando si en el inicio presentaron características liquenoides.
2. Aplicando diferentes criterios diagnósticos de LVP a los pacientes de ELO con lesiones en placa y un comportamiento clínico especial, para identificar la posible relación entre ambas enfermedades.
4. Identificando las características histopatológicas de las lesiones en placa en pacientes con ELO a lo largo de su evolución, así como, su comparación con pacientes de LVP.
5. Las lesiones blancas en placa en la cavidad oral, que son muy frecuentes y con potencial de malignización, necesitan unos criterios diagnósticos ampliamente aceptados para su correcto manejo. Por ello, serían recomendables más estudios, tanto retrospectivos como prospectivos a largo plazo.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia-Pola MJ, Llorente-Pendás S, González-García M, García-Martín JM. The development of proliferative verrucous leukoplakia in oral lichen planus. A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016 May 1;21(3):e328-34.
2. Hansen LS, Olson JA, Silverman S Jr. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;60:285-298.
3. Sapp J, Eversole L, Wysochi G, editors. Trastornos epiteliales .In: *Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea*. 2nd ed: Editorial Elsevier, Mosby; 2004.
4. Wilson E (1869). On lichen planus. *J Cutan Med Dis Skin* 3: 117.
5. Thibierge G (1885). Des lésions de la muqueuse buccale dans le liehen plan. *Ann de Dermatol* 2: 65.
6. Wickham L (1895). Sur un signe pathognomonique du lichen du Wilson (lichen plan). *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)* 6: 517-20.
7. Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol*. 2013 Sep;58(9):1057-69.
8. Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, et al. Pathogenesis of oral lichen planus – a review. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 729–734.
9. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Jan;46(1):15-21. Epub 2007 Sep 5. Review.
10. Eisen D, Carrozzo M, Bagán Sebastian JV, Thongprasom K. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis* 2005;11:338-49.
11. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: Clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc* 2002;68(8):494-9.
12. Evans AV, Fletcher CL, Owen WJ, Hay RJ. Oesophageal lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:36–7.
13. Andreasen JO. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1968 Jan;25(1):31-42.

14. Sousa FA, Rosa LE. Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008 Mar-Apr;74(2):284-92. Review.
15. Neville BW, Dann DD, Allen CM, Bouquet JE. *Patologia oral & maxilofacial*, 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. 784 p
16. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thong-prasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100:164-78.
17. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103 Suppl:S25-12.
18. Budimir V, Richter I, Andabak-Rogulj A, Vučićević-Boras V, Budimir J, Brailo V. Oral lichen planus - retrospective study of 563 Croatian patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014 May 1;19(3):e255-60.
19. Radochová V, Dřízhal I, Slezák R. A retrospective study of 171 patients with oral lichen planus in the East Bohemia - Czech Republic - single center experience. *J Clin Exp Dent*. 2014 Dec 1;6(5):e556-61.
20. Ingafou M, Leao JC, Porter SR and Scully C. Oral lichen planus: a retrospective study of 690 British patients. *Oral Dis*. 2006;12:463-69.
21. Mollaoglu N. Oral lichen planus: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2000. Aug;38(4):370-7. Review
22. Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. *J Oral Pathol*. 1988 May;17(5):213-8.
23. Bricker SL. Oral lichen planus. a review. *Semin Dermatol* 1994; 13: 87–90.
24. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *ScientificWorldJournal*. 2014 Jan 30;2014:742826.

25. García-García V, Bascones Martínez A, Martinelli-Kläy CP, Álvarez Fernández E, Lombardi T, Küffer R. New perspectives on the dynamic behaviour of oral lichen planus. *Eur J Dermatol* 2012
26. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas MR, Bertolusso G, et al. (2009). Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis* 15: 235-43.
27. Bermejo-Fenoll A, Sanchez-Siles M, Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sanchez N (2010). A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *J Oral Pathol Med* 39: 491-6.
28. McCartan BE, Healy CM (2008). The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathol Med* 37: 447-53.
29. WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg* 1978;46:518-39.
30. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med* 2003;32:507-12
31. Aguirre Urizar JM. Oral lichenoid disease. A new classification proposal [letter to Editor]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008; 13:E224.
32. Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M, Broccoletti R, Carbone M, Pagano M, Vestita C, Rosso S, Merletti F. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncol*. 2004 Jan;40(1):77-83. PubMed PMID: 14662419.
33. Bombeccari GP, Guzzi G, Tettamanti M, Gianni AB, Baj A, Pallotti F, Spadari F. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011 Sep;112(3):328-34
34. Brzak BL, Mravak-Stipetić M, Canjuga I, Baricević M, Balicević D, Sikora M, Filipović-Zore I. The frequency and malignant transformation rate of oral

- lichen planus and leukoplakia--a retrospective study. *Coll Antropol.* 2012 Sep;36(3):773-7.
35. Bagán JV, Jiménez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, Murillo- Cortés J, Sanchis-Bielsa JM, Poveda-Roda R, et al. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. *Oral Oncol.* 2011;47:732-5.
 36. Gandolofo S, Castellani R, Pentenero M. Proliferative verrucous leukoplakia: a potentially malignant disorder involving periodontal sites. *J Periodontol* 2009;80:274-281.
 37. Abadie WM, Partington EJ, Fowler CB, Schmalbach CE. Optimal Management of Proliferative Verrucous Leukoplakia: A Systematic Review of the Literature. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Oct;153(4):504-11.
 38. Silverman S Jr, Grosky M. Proliferative verrucous leukoplakia: a follow up study of 54 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:154-157.
 39. Bagán L, Sáez GT, Tormos MC, Labaig-Rueda C, Murillo-Cortes J, Bagán JV. Salivary and serum interleukin-6 levels in proliferative verrucous leukoplakia. *Clin Oral Investig.* 2016 May;20(4):737-43.
 40. Bagán JV, Jiménez Y, Murillo J, Gavalda C, Poveda R, Scully C, et al. Lack of association between proliferative verrucous leukoplakia and human papillomavirus infection. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:46-9
 41. Dietrich T, Reichart PA, Scheifele C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol* 2004;40:158-163.
 42. Zakrzewska JM, Lopes V, Speight P, Hopper C. Proliferative verrucous leukoplakia: a report of ten cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;82:396-401.
 43. Palefsky JM, Silverman JrS, Abdel-Salaam M, Daniels TE, Greenspan JS. Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16. *J Oral Pathol Med* 1995;24:193-7.

44. Campisi G, Giovanelli L, Ammatuna P, Capra G, Colella G, Di Liberto C, et al. Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significantly increased risk of HPV infection. *Oral Oncology* 2004;40(8):835-40.
45. Bagán JV, Jiménez Y, Murillo J, Poveda R, Díaz JM, Gavalda C et al. Epstein- Barr virus in oral proliferative verrucous leukoplakia and squamous cell carcinoma: a preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:E110- 113.
46. Kresty LA, Mallery SR, Knobloch TJ, Li J, Lloyd M, Casto BC, Weghorst CM (2008) Frequent alterations of p16INK4a and p14ARF in oral proliferative verrucous leukoplakia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17:3179–3187
47. Klanrit P, Sperandio M, Brown AL, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Morgan PR, Odell EW (2007) DNA ploidy in proliferative verrucous leukoplakia. *Oral Oncol* 43:310–316
48. Bagán JV. Lesiones y estados precancerosos de la mucosa oral. En: Bagán JV, Ceballos A, Bermejo F, Aguirre JM, Peñarrocha M, eds. *Medicina oral*. Barcelona: Masson S.A.; 1995. p. 166-74.
49. López-Jornet P, Alonso FC. Proliferative verrucous leukoplakia and malignant transformation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(9):1138–9.
50. Bagan JV, Jimenez Y, Sanchis JM, Poveda R, Milian MA, Murillo J, Scully C. Proliferative verrucous leukoplakia: high incidence of gingival squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2003 Aug;32(7):379-82.
51. Cerero-Lapiedra R, Baladé-Martinez D, Moreno-López LA, Esparza-Gómez G, Bagán JV. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15:276-282.
52. Carrard VC, Brouns ER, van der Waal I. Proliferative verrucous leukoplakia; a critical appraisal of the diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 May 1;18(3):e411-3.
53. Sciubba JJ. Oral cancer. The importance of early diagnosis and treatment. *Am J*

- Clin Dermatol 2001;2(4):239-51.
54. Aguirre-Urizar JM. Proliferative multifocal leukoplakia better name than proliferative verrucous leukoplakia. *World Journal of Surgical Oncology*. 2011;9:122. doi:10.1186/1477-7819-9-122
55. Müller S. Oral Manifestations of Dermatologic Disease: A Focus on Lichenoid Lesions. *Head and Neck Pathology*. 2011;5(1):36-40. doi:10.1007/s12105-010-0237-8.
56. van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014 Jul 1;19(4):e386-90.
57. Murillo J. Leucoplasia verrugosa proliferativa: estudio en 32 casos. [tesis doctoral]. Universidad de Valencia (España) 2009.
58. García-Chías B, Casado-De La Cruz L, Esparza-Gómez GC, Cerero-Lapiedra R. Diagnostic criteria in proliferative verrucous leukoplakia: evaluation. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014 Jul 1;19(4):e335-9.
59. Chainani-Wu N, Purnell DM, Silverman S Jr. Oral leukoplakia development in patients with preexisting oral lichen planus. *J Calif Dent Assoc*. 2015 Jan;43(1):35-9.
60. Lopes MA, Feio P, Santos-Silva AR, Vargas PA. Proliferative verrucous leukoplakia may initially mimic lichenoid reactions. *World J Clin Cases*. 2015 Oct 16;3(10):861-3. doi: 10.12998/wjcc.v3.i10.861.
61. Thongprasom K, Mravak-Stipetić M, Luckprom P, Canjuga I, Biocina-Lukenda D, Vidović-Juras D, Sikora M, Brailo V, Jirawechwongsakul S. Oral lichen planus: a retrospective comparative study between Thai and Croatian patients. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2009;17(1):2-8.
62. Tovar S, Parlatescu I, Gheorghe C, Tovar M, Costache M, Sar- della A. Oral

- lichen planus: a retrospective study of 633 patients from Bucharest, Romania. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18:201-6.
63. Xue JL, Fan MW, Wang SZ, Chen XM, Li Y, Wang L. A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med*. 2005 Sep;34(8):467-72.
64. Oliveira Alves MG, Almeida JD, Balducci I, Guimarães Cabral LA. Oral lichen planus: A retrospective study of 110 Brazilian patients. *BMC Res Notes*. 2010 Jun 3;3:157.
65. Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Diseases* 2010;16:601–12.
66. Petti S, Rabiei M, De Luca M, Scully C. The magnitude of the association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus: meta-analysis and case control study. *Odontology* 2011;99:168–78.
67. Shengyuan L, Songpo Y, Wen W, Hepatitis C, et al. virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. *Archives of Dermatology* 2009;145:1040–7.
68. Baccaglini L, Thongprasom K, Carrozzo M, Bigby M. Urban legends series: lichen planus. *Oral Dis*. 2013 Mar;19(2):128-43.
69. Gümrü B. A retrospective study of 370 patients with oral lichen planus in Turkey. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 May 1;18(3):e427-32.
70. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol*. 2001 Apr;37(3):262-7.
71. Lanfranchi HE, Aguas SC, Sano SM. Transformación maligna del Liquen Plano Bucal atípico: Análisis de 32 casos. *Med Oral* 2003;8:2-9
72. Croveri, F., Azzi, L., Cimetti, L., Spadari, F., & Tettamanti, L. (2014). Possible role

of lichenoid inflammation in proliferative verrucous leukoplakia. *Annali di stomatologia*, 5(2), 20.

73. Van der Meij EH, Reibel J, Slootweg PJ, Van der Waal JE, De Jong WF, Van der Waal I. Interobserver and intraobserver variability in the histologic assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 1999;28:274-7.

8. ANEXO

Aprobación Comité ético Hospital Clínico San Carlos:



Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación

C.P. - C.I. 15/579-E

11 de enero de 2016

CEIC Hospital Clínico San Carlos

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el proyecto de investigación titulado ***"Valoración de las lesiones en placa en la enfermedad liquenoide oral"*** con código interno nº 15/579-E del que es Investigadora Principal la **Dra. Rocío Cerero Lapiedra** del Dpto. de Medicina y Cirugía Bucofacial. Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid, ha sido estudiado por este Comité, no habiéndose realizado objeción alguna al mismo.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto.

Lo que firmo en Madrid, a 11 de enero de 2016

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos